Aus dem Pathologischen Institut der Universität Rostock
Direktor: Professor Dr. W. Fischer

Ein Fall von primärem Lebercarcinom

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität

Rostock

vorgelegt von

Toma Fidantscheff
aus Strumitza (Mazedonien)

1926

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät Rostock.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Rostock
Direktor: Professor Dr. W. Fischer

Ein Fall von primärem Lebercarcinom

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät der Universität
Rostock

vorgelegt von

Toma Fidantscheff
aus Strumitza (Mazedonien)

1926

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät Rostock.

Referent: Professor Dr. W. Fischer

Dekan: Professor Elze

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinem lieben Freunde

Herrn GEORGES MASLOFF

in Dankbarkeit gewidmet.

Im Folgenden soll ein Beitrag zur Kasuistik des primären Lebercarcinoms geliefert werden. Es handelt sich um folgende Daten:

53 Jahre alter Mann, Viehhändler namens Eichenberg aus Teterow i. M., eingeliefert in die Universitäts-Poliklinik und behandelt wegen beträchtlichen Ascites und allgemeiner Schwäche. Die Krankengeschichte, welche mir Herr Professor Grafe, Direktor der Medizinischen Universitäts-Poliklinik in liebenswürdiger Weise zur Verfügung stellte, lautet:

Angeblich aus gesunder Familie stammender Mann. Potatorium mässigen Grades zugestanden. Luische Infektion negiert. Eine früher angeblich angestellte Wassermann'sche Reaktion soll negativ gewesen sein, doch sind diese Angaben nicht ganz sicher. Seit dieser Zeit besteht ein deutlicher palpabler harter Lebertumor, ohne besondere Beschwerden und nennenswerte Veränderungen bis zum November 1924. Eine im April in Aussicht genommene Kur in Karlsbad mußte unterbleiben, da sich langsam Ascites-Symptome zeigten. Mitte Mai Punktion: Entleerung eines ausgesprochenen hämorrhagischen Exsudates, das unter solchem Druck hervorquoll, daß vom Stichkanal aus die Haut bis zum Skrotum

blutig suggiliert wurde. Im Anschluß daran zwei Kollapse, die eine Unterbrechung der Puktion notwendig machten. Im Juni 1925 bei der zweiten Konsultation Entleerung von 10 Litern eines fast reinen hämorrhagischen Ascites, ohne irgendwelche Veränderungen von Seiten des Pulses oder der Atmung. In der Folgezeit wieder erneuerte Ansammlung auch in den serösen Brusthöhlen, so daß am 6. Juni erneute Punktion notwendig war: Entleerung von 5½ Liter hämorrhagischer Flüssigkeit. Objektiver Befund:

Großer kräftiger anämischer Mann mit deutlicher subikterischer Färbung der Skleren. Thorax sehr breit, Lungengrenzen hochgedrängt, beiderseits hinten in den abhängigen Partien Dämpfung mit abgeschwächter Atmung ohne Nebengeräusche. Herz etwas quergelagert, Grenzen 5 : 10 cm. Leises systolisches Geräusch. Etwas dikroter, relativ kräftiger Puls mit 155 Hg. mm. Abdomen je nach Ascites mehr oder weniger stark aufgetrieben. Leber sehr stark vergrößert, auch unten mit starken höckrigen Fortsätzen, die fast den ganzen Bauch einnehmen und von der Leber nicht zu trennen sind. Milz nicht sicher abtastbar. Stuhl meist verstopft, von normaler Farbe, enthielt nie Blut. Urin hochgestellt, meist spärlich, 4—500 ccm. Spur von Albumen und Gallenfarbstoffen. Am 13. Juli 1925 2 Liter Brustpunktat rechts, Exsudat hämorrhagisch. Hinterher Eintreten von Schwäche. Schwächezustand läßt sich nochmals heben. Die Nacht darauf im Schlafe unter plötzlicher Pulsverschlechterung gestorben.

Klinische Diagnose: Lebercarcinom, ohne sicheren primären Ausgangspunkt. Primäres Lebercarcinom?

Die Obduktion wurde am 14. Juli 10 Uhr vormittags von Herrn Dr. Heine ausgeführt. Sektionsprotokoll Nr. 314.

Anatomische Diagnose: Ausgedehnte Carcinose des Bauch- und Brustfells, ausgehend von einem primären

Lebercarcinom. Hämorrhagischer Ascites und Hydrothorax; zahlreiche Metastasen in der Lunge. Doppelseitige Lungenembolie, Thromben im Plexus hämorrhoidalis und pubicus. Schlaffes anämisches Herz. Offenes Foramen ovale. Beträchtlicher Milztumor mit frischen Infarkten. Ausgreifende tiefgehende Narben in der Leber. Anämie der Leber und Nieren. Alte Infarktnarben beider Nieren. Ausgedehnte Ca. Metastasen im Mesenterium und großen und kleinen Netz.

Äußere Besichtigung: Große männliche Leiche mit kräftigem Körperbau und sehr gutem Ernährungszustand. Haut grauweiß, trocken, gut gespannt. Fettgewebe reichlich, hellgelb, Muskulatur braunrot, kräftig. Totenflecke allgemein.

Brusthöhle: Regelrechte Organlage, Lungen sinken zurück. Zwerchfellstand wegen ausgedehnter Verwachsungen nicht festzustellen. In beiden Pleurahöhlen je etwa 1½ Liter dunkelrote hämorrhagische Flüssigkeit. Brustfell beider Blätter, besonders des visceralen, mit zahlreichen weißlich-rötlichen bis erbsengroßen Tumorknoten übersät. Herzbeutel o. B., Herz von entsprechender Größe und sehr schlaffer Konsistenz. Gewöhnliche kegelförmige Gestalt. Schnittfläche durch das Myocard blaß-rötlich. Gleichmäßig glatt-feuchtes Epicard, zart durchscheinend. Speckhaut in rechter Herzkammer und linkem Vorhof. Linke Kammer blutleer. Regelrechte Weite sämtlicher Herzhöhlen. Normale Dicke ihrer Wandungen. Foramen ovale für Zeigefinger durchgängig. Klappen zart und defektlos, gut beweglich. Kranzgefäße zartwandig, ebenso die Intima der Aorta. Halsorgane konnten nicht seziert werden. Lungen: mittelgroßes Volumen. Schnittfläche dunkelrot, grau-schwärzlich gefleckt. Glattfeuchte reichlich rotgraue Flüssigkeit abstreifbar. Schwammartige Konsistenz. Linker Hinterlappen etwas derber, fester und von geringen Volumen (Atelektase). Lungengefäße: Hauptstämme beiderseits durch

rot-gelb-braune, trockene, breiige Blutgerinsel ausgestopft, die sich bis in die mittleren Arterienäste fortsetzen und auf der Wand festhalten. Bronchien: glatte, rötlich-graue Schleimhaut. Bifurkationslymphknoten rot-schwarz, saftig bis kirschgroß; ein linksseitiger Knoten verkalkt.

Bauchhöhle: Enthält ca. 3 Liter dunkelrote klare Flüssigkeit; Bauchfell übersät von weißlichen und teilweise auch rötlichen flachen und noch mehr kuppeligen Tumorknoten. Das Netz ist zu einem derben gelblichen Tumorgebilde umgewandelt. Ausgedehnte Verwachsungen und Verklebungen sowie cystenartige Abkapselungen der Organe miteinander. Milz 500 gr. Kapsel mit Zwerchfell verwachsen und von Tumorknoten durchsetzt. Pulpa in mässigem Grade abstreifbar. Mehrere keilförmige vorspringende schwarz-rote und rot-gelbe trockene Bezirke. In der Peripherie Follikel deutlich, Trabekel schlecht zu erkennen. Nebenniere, gleichmässige ockergelb gefärbte Rinde. Grauweiße feste Konsistenz, regelrechte Formgröße und Zeichnung. Niere: Kapsel leicht abziehbar, glatt, blaß rot-bläuliche Oberfläche, die an vereinzelten Stellen durch weiß-gelbliche narbige Einziehungen ausgezeichnet ist. Gleichfarbige Schnittfläche. Spärlicher Blutgehalt. Rinde und Mark scharf gezeichnet und regelrecht proportioniert. Glatte, weiße Nierenbeckenschleimhaut. Harnleiter o. B. Harnblase enthält reichlich trüben gelben Urin. Glatte, weiße Schleimhaut. An der linken Ureter-Mündung gelblich-rötlicher Kalkgries. Magen: rot-gelb-graue, glatte Schleimhaut. Gallengang durchgängig. Am äußeren Pol des rechten Leberlappens zeigt sich auf der Schnittfläche ein rundlicher homogener und glasig aussehender Herd von einer Ausdehnung von 7 × 6 cm. Seine Konsistenz ist sehr fest. Die normale Struktur des Lebergewebes ist offenbar in diesem Bezirke gänzlich geschwunden. Seine Randpartien sind leichtgrün-bräunlich verfärbt. Die Grenze ist nicht völlig scharf, sondern glasige Stränge ragen noch wurzelförmig

in die Umgebung hinein. Die Leberschnittfläche weist hier und da bindegewebige Narben auf. Die Leberoberfläche ist stellenweise auf diesen Narben furchen- resp. taillenartig eingezogen. Diese ist sehr ausgedehnt und mit dem Diaphragma verwachsen. Diese Partien sind mit zahlreichen linsengroßen blasigen Knötchen infiltriert. Pfortader durchgängig. Pankreas gelb-blau, sehr derb, deutliche Lappenzeichnung. Mesenterium geschrumpft, von Tumorknoten durchsetzt, die besonders am Ansatzrand des Darmes sehr dicht stehen. Auch Appendices epiploicae sind von Tumorknoten eingenommen. Untere Hohlvene leer, durchgängig. Bauchlymphknoten bis haselnußgroß, rot-grau, saftig. Äußere Genitalien o. B. Prostata von regelrechter Größe; etwa pfeffergroßes schwarzes Konkrement im Parenchym, Schnittfläche glatt weiß, von fester Konsistenz. Mark der Wirbelkörper rot.

Soweit der mikroskopische Befund. Die Organe wurden nach den üblichen Methoden konserviert und gefärbt — insbesondere wurde angewandt die Epinger'sche Markscheiden-Färbemethode.

Mikroskopischer Befund: Das makroskopisch als Tumor imponierende Gewebe bietet die Charakteristika einer malignen Neubildung. Wir haben durchaus atypische, offenbar epitheliale Wucherungen mit gründlicher Destruktion des Lebergewebes. Die genaue histologische Untersuchung gestaltet sich folgendermaßen: Zunächst zeigt das vom Tumor freie Lebergewebe die Befunde einer längere Zeit hindurch stattgehabten Stauung. Um die Zentralvenen herum sind die Leberzellen zumeist atrophisch, zum Teil nekrotisch. Teilweise enthalten die Zellen Blutpigment. Im übrigen ist die Leber gleichmäßig verfettet. Im Bereiche der Glisson'schen Kapsel finden wir reichlich lymphocytäre Infaltrationen und Proliferationen des interstitiellen Bindegewebes, ein Zeichen dafür, daß hier eine länger dauernde Entzündung stattgefunden habe. Das Tumorgewebe ist dem beschriebenen Lebergewebe gegenüber teils scharf

abgesetzt und zwar in der Form, daß ein bindegewebiger Zaun das Tumorgewebe begrenzt; teilweise aber verlieren sich auch die von dem Tumor befallenen Partien allmählich in das normale Lebergewebe, sodaß eine Grenze zu ziehen fast unmöglich scheint. Das Tumorgewebe ist stellenweise als markig zu bezeichnen, an anderen Stellen ist es ausgesprochen scirrhös. In diesen Partien überwiegt also bei weitem das Bindegewebe, während der epitheliale Anteil stark zurücktritt. In den vom Tumor durchsetzten Stellen ist die normale Struktur der Leber gänzlich verschwunden. An manchen Stellen sieht man Reste der Glisson'schen Kapsel, deren Bindegewebe stark an Breite zugenommen hat. In dem verbreiterten Bindegewebe sieht man starke Wucherungen der Gallengangskapillaren. Auch in den als scirrhös bezeichneten Stellen sind die Gallenkapillaren sehr gewuchert. Hier und da ist der Tumor in Gefäße eingebrochen und füllt gänzlich ihre Lumina aus. Das Tumorgewebe ist sehr entzündet, es finden sich große Partien zellig und zwar zumeist mit Lymphozyten infiltriert. Die Tumorzellen selbst sind ein wenig vergrößert, protoplasmareich und haben einen relativ blassen Kern. Die einzelnen Zellen sowie ihre gesamte Anordnung haben am meisten Aehnlichkeit mit Leberzellbalken. Es finden sich große Balken, bei denen man bis zu 8 Zellen schlauchförmig eingereiht sieht. Bei der Aehnlichkeit der Tumorzellen mit den normalen Leberzellen liegt es näher, eine Wucherung des Leberparenchyms anzunehmen, als an eine Proliferation der Gallenkapillaren zu denken. Dasselbe ist von den Metastasen in der Lunge zu sagen; auch hier sieht man gut gebildete Tumorbalken, die eine Aehnlichkeit mit Leberzellbalken erkennen lassen. Gallenpigment finden wir im großen Ganzen nicht, an einigen Stellen ist es aber einwandfrei nachzuweisen. Die Wucherungen der Gallengangskapillaren treten besonders bei der Eppinger'schen Färbemethode hervor. Die reaktiven Bindegewebs-Wucherungen färben sich nach van Gison,

zumeist nur sehr schwach rot, leuchtend rot wird nur die Glisson'sche Kapsel.

Zusammenfassend wäre also zu sagen, daß es sich um eine atypische epitheliale Wucherung handelt, als deren Mutterboden mit größter Wahrscheinlichkeit die Leberzellen selbst anzusehen sind. Die reaktive Bindegewebe-Proliferation, sowie die starke Gallengangswucherung scheint nur eine Begleiterscheinung zu sein, wie sie bei jeder Leberschädigung angetroffen werden kann. (Gelbe Leberatrophie, Cirrhose).

Bei allen Betrachtungen über primäre Lebercarcinome steht natürlich stets im Mittelpunkt des Interesses die Frage: Von welchen Zellen stammt in jeweiligem Falle das Carcinom ab? Ist es also aus den Leberzellen selbst hervorgegangen oder aus dem Epithel der Gallengangskapillaren? Ferner ist noch die Frage zu beantworten: Ist der Tumor direkt aus dem Lebergewebe hervorgegangen, etwa z. B. aus einer regeneratorisch hyperplastischen Wucherung oder handelt es sich um ein entartetes Adenom. Im vorliegenden Falle handelt es sich hauptsächlich um die Frage: Stammt das Carcinom von den Leberzellen ab oder von den Gallengangsepithelien? Man hat, wie unten noch ausführlicher besprochen wird, das primäre Carcinom in die hepatocelluläre und die cholangiocelluläre Form eingeteilt.

Die Seltenheit des primären Leberkrebses ist von vielen Forschern wie Eggel, van Hansemann u. a. hervorgehoben. So konnte z. B. Eggel bis zum Jahre 1901 nur 168 Fälle von primärem Leber-Ca. aus der Literatur zusammenstellen. Diese Angaben sind von Stelzig in der Zeit von 1901—1920 um 51 Fälle ergänzt worden. Die Literatur über das primäre Leber-Ca. ist also relativ klein. Absolut nicht alle malignen Neubildungen der Leber, welche als epitheliale Geschwulste in der Literatur zu finden sind, konnte man restlos in die

Rubrik: primärer Leberkrebs einreihen. Die eigentliche Geschichte des primären Leber-Ca. begann erst, als Virchow darauf hinwies, einen wie fruchtbaren Boden die Leber für das Wachstum sekundärer Geschwülste bietet und zeigte, daß sehr kleine Wucherungen z. B. der Mammae, des Magens und anderer Organe in der Leber die ausgedehntesten Metastasen machen können. van Hansemann ist der Ansicht, daß nur die seit dem Jahre 1870 in der Literatur beschriebenen Fälle als zuverlässig zu betrachten sind. Zunächst wurden diese bösartigen Neubildungen der Leber von vielen einfach Adenome, multiple Adenome oder maligne Adenome genannt. (Kelsch u. a.) Als benigne Adenome bezeichnet man Drüsenproliferationen, welche die Struktur der Drüse, der sie entspringen, noch deutlich erkennen lassen. Bricht ein Adenom in die Gefäße ein, und macht es Metastasen, tritt natürlich sein bösartiger Charakter zu Tage. Seit Hanot und Gilbert, rechnet man aber diese malignen Adenome zu den Lebercarcinomen und viele französische Forscher bezeichnen sie als primäres Lebercarcinom; andere, wie Wegelin, als Ardenomcarcinome. Hanot und Gilbert haben die primären Lebercarcinome in drei Gruppen eingeteilt.

Cancer massiv, Cancer nodulaire und Cancer avec cirrhose. Logisch ist die schon erwähnte von Goldzieher und v. Bokay vorgeschlagene Einteilung. Diese teilen den primären Leberkrebs in zwei Hauptgruppen ein: in das von den Gallengängen abstammende Carcinoma cholangiocelluläre, und das von den Leberzellen ausgehende Carcinoma hepatocelluläre. Diese Einteilung hat sich in der Literatur eingebürgert. Wir unterscheiden also 2 Formen: I. Den Leberzellkrebs: Carcinoma hepatocellulare oder sog. parenchymatösen Leberkrebs. Die Tumorzellen dieser Form sind polygonal oder polyedrisch, alveolar angeordnet (Alveolartyp-Kaufmann) von Bindegewebe umgebene solide Zapfen. Neben

sonstiger Polymorphie sind die Zellen auch atypisch, mehrkernig. Das Protoplasma ist gekörnt. Die Kerne vergrößert, chromatinreich. Dieser alveoläre Typ ist seltener. Weit häufiger (nach Kaufmann) bilden die Tumorzellen Balken und Schläuche, die von Kapillaren und Bindegewebsfibrilen umgeben sind. Kaufmann spricht von alveolarem Typ, auch von Carcinomen mit Schläuchen und Balken, im Gegensatz zu Fromann und van Heukelom, welche von malignem Adenom und Adenomcarcinom sprechen, weil der Tumor eine gewisse Aehnlichkeit mit dem normalen Lebergewebe zeigt.

I. Cholangiocellulärer Leberkrebs-Carcinoma cholangiocellulare. Die Tumorzellen dieser Form sind cylindrisch, atypisch in drüsenförmigen Gebilden angehäuft, welche durch Bindegewebe voneinander getrennt sein können. Sie zeichnen sich durch große Polymorphie, mehrkernige Risenzellen aus, und Kaufmann spricht von Carcinoma solidum. Das Aussehen der Tumorzellen, sowie die morphologische Struktur hat nur begrenzten Wert. Denn die Tumorzellen beider Klassen können sich ähneln und weisen mitunter sowohl trabekuläre als tubuläre Struktur auf. Diese Umwandlung der Tumorzellen ist als Resultat ausgiebiger anaplastischer und metaplastischer Vorgänge aufzufassen — Vorgänge, die die Erkennung resp. Gruppierung der Leberkrebse natürlich sehr erschweren. Orth berichtet z. B. über einen Fall von Leberadenom, das Gallengangsstruktur zeigte. Das Auftreten von gallengangartigen Strukturen hält Orth nicht für einen befriedigenden Beweis, daß die Geschwulst von Gallengängen ausginge. Er wie andere Autoren halten die Leberzellen für Ausgangspunkte sämtlicher malignen Neubildungen der Leber. Herxheimer, Fischer u. a. sehen im Gegenteil alle malignen Lebertumoren, welche gangartige Struktur zeigen, als von den kleinen Gallengängen abstammend, an. Nach Herxheimer ist es unwahrscheinlich, daß Leberzellen cylindrische Zell-

formen aufweisen; er nimmt vielmehr an, daß es sich um defensives Gallengangsepithel handelt. Löhlein meint, daß die genaueste und schärfste histologische Untersuchung imstande sei, uns Klarheit über die Bedingungen, über das Entstehen des Leberkrebses zu geben. Mir scheint es aber, daß auch die histologische Untersuchung uns selten weiter als bis zu einer Wahrscheinlichkeitsdiagnose führen wird; da zumeist nicht nur die Deutung der rein formalen Vorgänge, sondern oft auch die der funktionellen (Gallenproduktion, Pigmentbildung etc.) äußerst erschwert ist. Schwalbe wies als Erster darauf hin, daß die Tumorzellen zum Teil die Eigenschaften der normalen Leberzellen bewahren. Er fand im Jahre 1901 Eisenpigment in der Geschwulstzelle eines Lebertumors. Die weiteren Untersuchungen darüber ergaben, daß die Geschwulstzellen z. T. gleiche Eigenschaften haben, daß sie z. B. auch Galle bilden. Lissauer berichtet über 4 Fälle von primärem Lebercarcinom mit Gallensekretion der Geschwulstzellen. Theodoroff (nach Persch) berichtet über reichliche Gallensekretion in einem primärem Lebercarcinom (Carcinom hepatocelluläre) und leitet daraufhin die Geschwulst von den Leberzellen ab. Eggel, ein Autor, der sich um die Forschung des Leberkrebses sehr verdient gemacht hat, führt 16 Fälle von Gallensekretion an, wobei die Gallenbildung in 4 Fällen auch in den Metastasen nachzuweisen war. Eggel sieht den striktesten Beweis für die Entstehung der Carcinome aus den Leberzellen nur in dem Nachweis von Galle in den Metastasen. Wegelin beobachtete Gallenbildung sogar in Gallenmetastasen bei primärem Lebertumor. Gallenbildung in den Zellen primärer Lebercarcinome wird ferner von vielen Forschern, u. a. van Hansemann, Heller, Rindfleisch, Winternitz, Persch u. a. beschrieben. Der Befund von Galle hat manchen Autor zu dem Gedanken geführt, alle Tumoren der Leber, in deren Zelle Galle nachzuweisen war, in die Gruppe der hepa-

tocellulären Ca. einzureihen, da die Gallenbildung eine spezifische Eigenschaft der Leberzellen sei. Findet man nun in der Lebergeschwulst oder deren Metastasen Gallenpigment, so ist dies doch noch kein Beweis dafür, daß die Geschwulst eine hepatocelluläre Natur sein muß, da nach Fischer, Herxheimer u. a. Autoren auch cholangiocelluläre Tumoren evtl. Galle produzieren können; außerdem kann die Galle nach anderen Autoren auch durch Rückstauung oder sonstige zirkulatorische Störungen in die Tumorpartien gelangen. Eggel legt nur Wert auf den Gallennachweis in den Geschwulstmetastasen, und mit Recht, weil dann die Einwendungen Löhlein's, die Galle könne durch Rückstauung etc. in die Geschwulst gelangt sein, fortfallen müssen. Der Befund von Galle oder Gallenpigment ist durchaus nicht die Regel bei dem Lebercarcinom resp. ihren Metastasen. Nach Eggel's Statistik fanden sich unter 163 Fällen nur 16 Fälle, die Gallenpigment aufwiesen. Selbstverständlich sind viele Fälle von primären Lebercarcinomen mit Gallenproduktion beschrieben worden, aber relativ genommen bleibt die Zahl doch sehr gering. Da nun in Geschwulstfällen beider Formen, sowohl hepatocellulärer wie cholangiocellulärer Natur, Galle gebildet werden kann und solche Fälle in der Literatur genügend beschrieben sind (Herxheimer, Marchand), ist die Gallenproduktion nicht zur Basis für ein Einteilungsprinzip verwendbar. Da allein schon durch ausgedehnte ana- und metaplastische Prozesse auch die spezifischen Fähigkeiten der Zellen sich ändern können, ist es also nicht ratsam, die funktionellen Fähigkeiten diagnostisch zu verwerten. Meinem eigenen Erachten nach ist die Gallenproduktion diagnostisch doch zu verwerten, aber aus den bereits angeführten Gründen nur in den Metastasen; im primären Tumor sagt — wie besprochen — die Gallenproduktion wenig.

Nun haben auch Wegelin und Ribbert noch ein weiteres ganz anderes Kriterium zur Unterscheidung des

hepatocellulären und cholangiocellulären Carcinoms geltend gemacht. Nach Wegelin und Ribber soll das Stroma einen guten Unterscheidungsgrund zwischen den beiden Klassen darstellen. Der Leberzellkrebs soll ein nur aus einem kapilaren Netz zusammengesetztes Stroma haben, während das des Gallengangkrebses vorwiegend bindegewebig ist. Dies wurde auch von Jamagiwa gefunden und besonders hervorgehoben. Jamagiwa behauptet, daß die Leberzellencarcinome immer von den Gallengangscarcinomen unterschieden werden können, da die letzteren niemals ein Stroma aus Kapillaren besitzen. Nun kommt es aber auch vor, daß ein Lebertumor die beiden Formen, die hepatocelluläre und die cholangiocelluläre aufweist; solche Tumoren können dann also berechtigtermaßen Stroma beiderlei Art besitzen, sowohl bindegewebiges, wie kapillares. Ferner aber kann auch sowohl ein hepatocelluläres, wie auch ein cholangiocelluläres allein zweierlei Stroma aufweisen, da bei den erwähnten Wucherungsprozessen in einem Tumor, bei der Wucherung eines Gewebes auch das andere zur Proliferation angeregt wird. Ein Vorgang wie er z. B. in unserem Falle vorliegt. Dadurch verliert leider dieses Kennzeichen differentialdiagnostisch an Wert.

Nun noch einiges über die Umwandlungsprozesse bei der Carcinombildung im Lebergewebe. Bersch schildert sie folgendermaßen:

A. Entdifferenzierung.

Es schwindet zunächst die Gallenproduktion, die Pigmentbildung oder Glykogenbildung oder Fettstoffwechsel und Eiweißstoffwechsel.

B. Morphologische Entdifferenzierung.

Erkennbar durch atypische Veränderungen am Zellkern, atypische Veränderungen des Zellprotoplasmas.

C. Organisatorische Entdifferenzierung.

Schwinden nacheinander 1. der Läppchenball, 2. die Balkenstruktur, 3. das kapillare Endothel.

Diese geschilderten Vorgänge spielen sich natürlich in der Zelle selbst ab und werden somit den Chemismus, die Eigenschaften der Zelle überhaupt erschüttern, sogar gänzlich ändern, wie dies bei den Uebergängen von den normalen Zellen in die Geschwulstzellen der Fall ist, wobei natürlich auch die Funktion der Zelle gestört wird. Das Protoplasma der Geschwulstzellen wird heller, grobkörnig, das Pigment, das für die normale Leberzelle charakteristisch ist, verschwindet. Die Körner im Protoplasma sind nicht so gleichmäßig angeordnet wie bei normalen Zellen. Nach den Beobachtungen von van Heukelom nehmen die Kerne der Leberzellen, welche carcinomatös zu entarten beginnen, an Größe zu. Die Chromatinmenge nimmt ebenfalls zu. Je mehr sich die Leberzellen den Carcinomzellen nähern, um so mehr steigern sich diese Veränderungen. Wegelin nimmt an, daß die Kerne der Geschwulstzellen die Größe von 6—12 mm im Durchmesser erreichen, während die Kerne der Leberzelle die Größe von 5—6 mm nicht übersteigen. Die Umwandlung der Leberzellen in Geschwulstzellen beginnt mit der Veränderung der Kerne, das Protoplasma der Zellen verändert sich erst nach dem Kern. Das erste Zeichen der Protoplasma-Veränderung ist nach van Heukelom: 1. der Verlust des Pigments, 2. die gröber werdende Körnung. Die übrigen Besonderheiten der Geschwulstzellen bestehen in degenerativen Veränderungen, Fettinfiltration, trüber Schwellung usw.

Primäre Lebercarcinome finden sich hauptsächlich in cirrhotischer Leber, primäre hepatocelluläre Form ausschließlich im Anschluß an cirrhotische Prozesse. Goldzieher und v. Bokay fanden das primäre Lebercarcinom in 84,5% mit Cirrhose kombiniert und zwar: bei Leberzellkrebsen 100%, bei cholangiocellulären Carcinomen 50%, nach Jamagiwa ist das Lebercarcinom in 74,75% mit Cirrhose verbunden. Nach Strelsie in 56,5%. Es kommt aber auch ohne Cirrhose vor. So z. B. in Ostasien

wurden von Professor W. Fischer Fälle von Lebercarcinom beobachtet, bei welchen hepatocellulares Carcinom ohne Cirrhose auftrat. Bei den reparatorisch-regenatorischen Prozessen, die vikariierend von dem weniger geschädigten Lebergewebe ausgehen, kommt es leicht zu Hyperregenerationen, zu Wucherungen, die über das Ziel hinausschießen, atypisch werden und schließlich als carcinomatös anzusehen sind. Jedenfalls werden wir überhaupt die Leber-Cirrhosen als Produkte vorangegangener stärkerer Schädigungen im Sinne einer mehr oder weniger akut oder chronisch verlaufenden „gelben" Leberatrophie ansehen müssen. Bei einer solchen Leber kommt es zu einer reaktiven Bindegewebswucherung einerseits und einer Proliferation als Kompensation von den Leberzellen andererseits.

Ribbert sagt in seiner Geschwulstlehre, daß die Adenome in sich abgeschlossene neue Bildungen seien, die mit der Umgebung keinen funktionellen oder organischen Zusammenhang haben, den nach seiner Ansicht die Hypoplasien stets besitzen. Winternitz erwähnt, daß die größeren Adenome meist von einer Bindegewebskapsel umgeben sind, welche allerdings bei den kleineren fehlen könnte. Die letzten Zellwucherungen unterscheiden sich somit fast garnicht von den knotigen Hypoplasien und könnten als Uebergangsformen in Krebsbildungen übergehen. Jamagiwa nimmt einerseits an und glaubt, daß das Carcinom ein adenomatöses Vorstadium durchlaufen muß. Die meisten hyperplastischen Knoten begnügen sich nach seiner Meinung mit dem Fortbestehen als solche oder mit einem degenerativen Verfall. Beide Zellwucherungen, sowohl die hyperplastische wie adenomatösen, sind nach vielen Autoren als regeneratorische Reaktionsvorgänge aufzufassen. Nach Jamagiwa lassen sich knotige Hyperplasien dem makroskopischen, wie mikroskopischen Aussehen nach schwer oder kaum von den sogenannten echten Leberadenomen unterscheiden.

Ferner führt er das gleichzeitige Vorkommen von knotigen Hyperplasien mit dem parenchymatösen Adenom bezw. Carcinom an, weiter schildert er Uebergangsbilder der knotigen Hyperplasien, dem Adenom, was die Entstehung des Carcinoms klarlegt.

Nach unseren bisherigen Ausführungen müssen wir den Krebs in unserem Falle bezeichnen als hepatocelluläres Carcinom.

Es unterscheidet sich von der Mehrzahl der in der Literatur beschriebenen Fälle dadurch, daß hier keine Cirrhose vorliegt.

Es fragt sich nun: Sind in unserem Falle irgend welche Momente anzuführen, die man für die Erklärung des Krebses vielleicht verantwortlich machen könnte?

Nach der Anamnese soll früher — wie lange zurück, ist nicht anzugeben — eine negative Wassermann'sche Reaktion gefunden worden sein, was ja nicht für Lues spräche, doch sind diese Angaben nicht ganz sicher. Es wäre denkbar, daß auf dem Boden gummöser Veränderungen einer Leber sich ein Krebs entwickelte — wie ja auch an anderen Organen bisweilen gesehen worden ist. Aber die Sektion hat in unserem Falle gar keine sicheren Anhaltspunkte für bestehende oder überstandene Lues ergeben. Auch die eigentümliche hochgradige schwielige Umwandlung in größeren Abschnitten der Leber ließ sich histologisch garnicht sicher als echte syphilitische Veränderung bestimmen — vielmehr war überall, wo starke Narbenbildung war, in diesem derben Bindegewebe auch Krebsentwicklung; und wir werden den Befund nicht anders deuten können, als daß hier eben eine starke reaktive Bindegewebswucherung auf das Vordringen des Krebses hin erfolgt sei — daß aber eben eine charakteristische cirrhöse Krebsbildung hier vorliegt. Der klinische Verlauf und die Anamnese sprechen dafür, daß der ganze Verlauf der

Krebsentwicklung relativ langsam ging, mindestens ein Jahr, vermutlich mehrere Jahre dauerte. Der histologische Befund paßt sehr gut zu dieser Annahme.

Völlig auszuschließen ist eine luische Affektion der Leber ja allerdings nicht — auffallend wäre aber dann doch, daß sie die einzige Manifestation der Syphilis im Körper gewesen wäre. Und dann, wenn dies je zutreffen würde, wäre es höchst eigentümlich, daß sich nur narbiges Gewebe als Residuum der Syphilis fände und überall in diesem Narbengewebe sich Krebs entwickelt hätte. So werden wir diese Annahme wohl ablehnen müssen.

Eine sichere Ursache für die Krebsentwicklung vermögen wir in unserem Falle also nicht anzugeben, wie das ja so oft, trotz aller neueren Entdeckungen über Krebsursachen der Fall ist.

Zusammenfassung

Es wird ein kasuistischer Beitrag gebracht zur Frage des primären Lebercarcinoms. Zur Diskussion steht zunächst, ob es sich wirklich um ein primäres Leber-Ca. handelt, dann ob es sich um ein hepatocelluläres oder cholangèocelluläres Carcinom handelt. Der Verfasser entschließt sich für ein hepatocelluläres Ca.

Schließlich wird ein kurzer Ueberblick über die bisherige Literatur über das primäre Lebercarcinom und dessen Gruppierung gebracht.

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich nicht versäumen, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Fischer, für seine liebenswürdige Anregung und Unterstützung bei dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur-Verzeichnis

Die wesentlichsten Literaturangaben befinden sich bei:

Virchow's Archiv Bd. 209. Winternitz, M. C.: Primäres Lebercarcinom. (The Johns Kopkins University, Baltimore).

Virchow's Archiv Bd. 251. Bersch, Erich: Ueber primäre epitheliale Lebergeschwulste mit besonderer Berücksichtigung der Lebercarcinome und ihrer Metastasenbildung im Knochensystem.

Mirolubow, Viktor: Ueber parenchymatöses Lebercarcinom. (Carcinoma hepatis parenchymatosum, Carcinome hepatocellulare.) Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin.

Herxheimer, Prof. Dr. Gotthold: Grundlagen der pathologischen Anatomie.

Ribbert, Hugo: Geschwulstlehre, Bonn 1914.

Kaufmann: Pathologische Anatomie. 7. und 8. Auflage. 1922.

Heller: Die bösartigen Neubildungen der Leber, der Gallenblase, der Gallengänge, des Panknas und der Milz. Bd. II, Die Klinik der bösartigen Geschwulste, herausgegeben von Zweifel und Payr, 1925.

Lebenslauf!

Ich, Toma Fidantscheff aus Strumitza (Mazedonien), wurde im Jahre 1895 am 25. März als Sohn des Kaufmanns Nikola Fidantscheff geboren. Die Volksschule besuchte ich in Strumitza. Das Reifezeugnis erwarb ich in Küstendil (Bulgarien), nachdem ich das Gymnasium in Saloniki und Adrianopel besuchte. Im Jahre 1916 wurde ich zum Militär einberufen, wo ich den Krieg bis zum Schluß mitmachte. Seit 1922 studierte ich Medizin in Wien und Rostock.

Druck von Robert Rambert's Buchdruckerei
Rostock i. M.